



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200533

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 07 11 77
[21] (PV 3024-79)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 08 11 76
(76 33636) Francie
[40] Zveřejněno 31 12 79
[45] Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/85 //
A 61 K 31/165

[72]
Autor vynálezu NISATO DINO, MILÁN a DANIELI FLAVIO, VICENZA (Itálie)

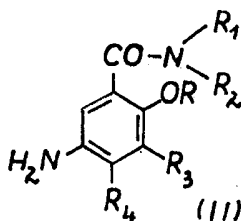
[73]
Majitel patentu C M INDUSTRIES S.A., PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů a také způsobu přípravy meziproductu, použitého při výrobě výše uvedeného benzamidů.

Ve švýcarském patentovém spisu číslo 517 701 je popsán způsob výroby derivátů 2-hydroxy-5-aminobenzamidů následujícího obecného vzorce II



ve kterém

R znamená allylovou nebo propargylovou skupinu,

R₁ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R₂ znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6, přičemž

R₁ a R₂ mohou tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, N-heterocyklickou sku-

2

pinu, zvolenou zejména ze skupiny, zahrnující pyrolidinový zbytek, piperidinový zbytek a morfolinový zbytek, a alespoň jeden z obecných substituentů,

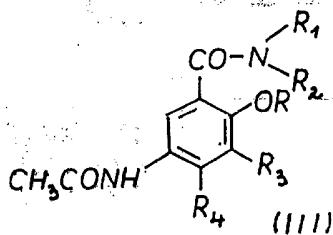
R₃ a R₄ znamenají atom vodíku, přičemž druhý z těchto dvou substituentů může znamenat atom chloru nebo methylovou skupinu.

Výše uvedené produkty obecného vzorce II a zejména 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid:

R = CH₂-C≡CH,
R₁ = H,
R₂ = n-butyl,
R₃ = R₄ = H,

který získal mezinárodní označení „parsal-mide“, mají protizánětlivou, analgetickou a myo-relaxační účinnost [Boll. Chim. Farm. 115, 125; 1976].

Podle výše zmíněné metody, uvedené ve švýcarském patentu č. 517 701, se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (vzorec I) připraví hydrolyzou odpovídajících 5-acetamidobenzamidů obecného vzorce III

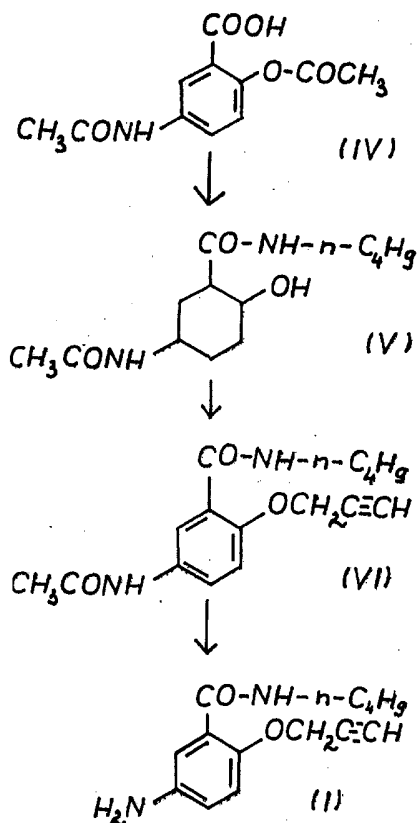


ve kterém

R, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají výše uvedený význam, popsanych v Chim. Ther. 1968 (3), 200.

Z literatury vyplývá, že se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid zejména získá z kyseliny 2-acetoxy-5-acetamidobenzoové podle následujícího reakčního schématu A.

Schéma A



Nyní bylo nově zjištěno, že 2-propargyloxy-5-amino-N-n-butylbenzamid může být připraven ve třech stupních ve znamenitém výtěžku při použití kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové jakožto výchozí látky, která je lacinější než používaná kyselina 2-acetoxy-5-acetamidobenzoová; při tomto novém způsobu se rovněž použije méně drahých reakčních činidel a nových meziproduktů.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy

5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid, jehož podstata spočívá v tom, že se na výchozí kyselinu 5-nitro-2-chlorbenzoovou působí propargylalkoholem v přítomnosti bazického kondenzačního činidla a takto získaná kyselina 5-nitro-2-propargyloxybenzoová se převede na 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid působením n-butylaminu, načež se takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid podrobí účinku redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem.

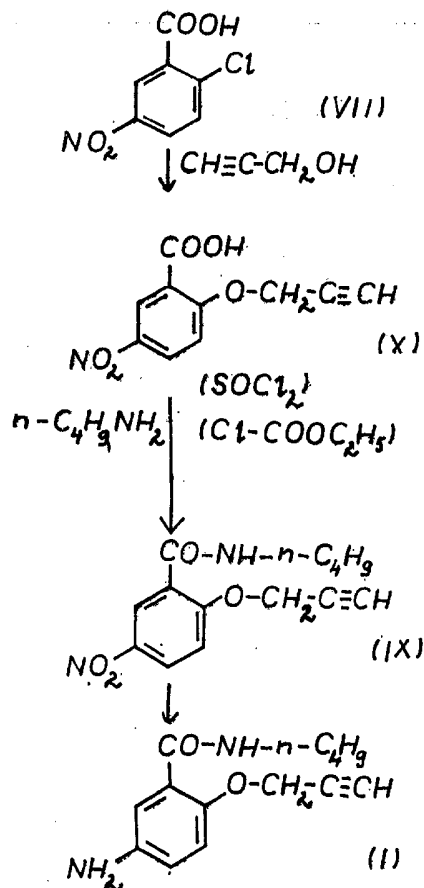
Reakce propargylalkoholu s kyselinou 5-nitro-2-chlorbenzoovou se s výhodou provádí v přítomnosti přebytku propargylalkoholu.

Jako redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem se s výhodou použije práškového železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

5-nitro-2-propargyl-N-n-butylbenzamid (IX) je novou chemickou sloučeninou.

Způsob podle vynálezu může být ilustrován následujícím reakčním schématem B.

Schéma B



Na kyselinu 5-nitro-2-chlorbenzoovou vzorce VII se tedy působí propargylalkoholem v přítomnosti kondenzačního bazického činidla a takto získaná kyselina 5-nitro-2-propargyloxy vzorce X, která nebyla dosud popsána v literatuře, se převede na 5-nitro-2-pro-

pargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce IX reakcí s n-butylaminem za použití obvyklého amidačního postupu, jako například za použití chloridu kyseliny nebo smíšeného anhydridu kyseliny.

Reakce kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové s propargylalkoholem se provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je například hydrid sodný, amid sodný nebo kovový sodík. Tato reakce se provádí při teplotě 15 až 70 °C v organickém rozpouštědle, jakým je například benzen, toluen, dioxan, popřípadě tetrahydrofuran.

Získaný produkt se potom uvede v reakci s n-butylaminem za použití například chloridu kyseliny nebo smíšeného anhydridu kyseliny.

Při metodice s chloridem kyseliny se zahřívá suspenze kyseliny 5-nitro-2-propargyloxybenzoové v thionylchloridu, načež se po odstranění přebytku thionylchloridu rozpustí zbytek v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen nebo hexan. Takto získaný roztok se při teplotě -10 až 20 °C přidá k roztoku n-butylaminu a minerální nebo organické báze, jakou je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, terc.amin nebo přebytek n-butylaminu, ve stejném rozpouštědle, jakého je použito pro výchozí chlorid kyseliny, a to popřípadě v přítomnosti vody.

Takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce IX se izoluje neutralizací alkalického prostředí silnou kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, a odpařením rozpouštědla.

V případě, že se použije smíšeného anhydridu, potom se působí n-butylaminem na směs produktu X, triethylaminu a chlormravenčanu ethylnatého v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid, při teplotě -10 °C až při okolní teplotě.

Reakce je ukončena po 1 až 5 hodinách a získaný produkt může být izolován odpařením rozpouštědla a rekrystalizací zbytku.

5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce IX je novou sloučeninou, která představuje nový meziprodukt, který je základem nového reakčního schématu, uplatněného při způsobu podle vynálezu. Tato sloučenina má vzhledem k výchozí sloučenině, použité při způsobu, popsaném ve švýcarském patentovém spisu č. 517 701 (jedná se o sloučeninu vzorce VI) výhodu, spočívající v tom, že může být připravena v prakticky kvantitativním výtěžku z kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové. Jedná se tedy o velmi laciný produkt, který umožní významným způsobem snížit výrobní náklady produkce 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů vzorce I.

Kromě toho je 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid produktem, který velmi snadno krystalizuje a který tedy může být snadno čistěn. Navíc není toxický (jeho letální dáv-

ka DL_{50} je u myši při perorální aplikaci vyšší než 750 mg/kg) a nemá předpokládaný hypnotický účinek, který je vlastní barbiturátům, jako již zmíněný známý produkt vzorce VI.

Tak o získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid IX se potom redukuje za použití redukčního činidla, podmiňujícího oxido-redukční mechanismus, který je obvykle využíván pro převádění aromatických nitroskupin na aromatické aminoskupiny.

Jakožto uvedených redukčních činidel, podmiňujících oxido-redukční mechanismus, může být použito přechodových prvků nebo derivátů prvků schopných přejít z nižší valence na vyšší valenci v přítomnosti nitroskupiny.

Jakožto příklady uvedených redukčních činidel je možné uvést:

zinek,
chlorid měďný,
hliníková amalgama,
chlorid thalný,
chlorid cínatý,
chlorid titanitý,
amoniak,
hydrazin nebo substituovaný hydrazin,

zejména

fenyl-
hydrazin,
fosfin,
arsin,
sirovodík a jeho soli,
siřičitan nebo kyselý siřičitan,

zejména

kyselý siřičitan sodný,
dithioničitan,

zejména

dithioničitan sodný,
železo nebo jeho dvojmocné soli,

zejména

hydroxid železnatý,
chlorid železnatý a
síran železnatý.

Uvedená redukční činidla se používají v přítomnosti aktivačního činidla. Zejména kovy a jejich soli jsou aktivovány účinkem minerálních nebo organických kyselin, přičemž se s výhodou použije kyseliny chlorovodíkové a kyseliny sírové, zatímco nekovové prvky a jejich deriváty jsou aktivovány působením kovů nebo alkalitou prostředím.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu, které je jednoduché, rychlé a laciné, se redukce provádí za použití železa

v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové jakožto redukčního činidla.

Při tomto způsobu provedení se k suspenzi zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pomalu přidává zředěná kyselina chlorovodíková a práškové železo v organickém rozpouštědle, jakým je například s výhodou ethanol. Redukce je ukončena po 30 až 90 minutách zahřívání. Přebytek železa a vytvořený chlorid železnatý a chlorid železitý se odstraní přidáním hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu a filtrací. Potom se pH filtrátu upraví na hodnotu 2 až 3 přidávkou koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce I vyloučí přidávkou 10 až 20%ního roztoku hydroxidu alkalického kovu až k dosažení hodnoty pH 5 až 6.

Za účelem bližšího objasnění způsobu podle vynálezu je v následující části popisu uveden příklad provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad

a) kyselina 5-nitro-2-propargyloxybenzoová

K suspenzi 27 g hydridu sodného (55—60 procentní v minerálním oleji) ve 300 ml tetrahydrofuranu se pod atmosférou dusíku přidává za míchání a při teplotě okolí 60,6 g kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové. Potom se k rezultující směsi přidá při teplotě 30 až 40 °C po kapkách roztok 19,5 ml propargylalkoholu ve 200 ml tetrahydrofuranu a získaná suspenze se míchá při teplotě 45 až 50 °C po dobu 6 hodin.

Reakční směs se potom nalije do ledové vody a takto extrahuje etherem. pH vodné fáze se nastaví na hodnotu 4 přidávkou 6 N kyseliny chlorovodíkové, přičemž se získá pevný produkt, který po odfiltrování a krystalizaci z isopropanolu poskytuje 153 g kyseliny 5-nitro-2-propargyloxybenzoové.

Teplota tání tohoto produktu je 157 až 160 stupňů Celsia.

b) 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid

K roztoku 50 g kyseliny 5-nitro-2-propargyloxybenzoové a 25 g triethylaminu v 500 mililitrech methylenchloridu se přidá za míchání a při teplotě —10 °C 27,15 g chlormravenčanu ethylnatého. Reakční směs se míchá po dobu 15 až 30 minut, načež se k ní přidá při téže teplotě roztok 19,2 g n-butylaminu v 75 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě —10 °C po dobu jedné hodiny a potom ještě po dobu 3 hodin při okolní teplotě.

Rozpouštědlo se odežene za sníženého tlaku, zbytek se převede do 300 ml vody, zfiltruje, pevný podíl se promyje vodou a vysuší.

Získá se 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid ve výtěžku 92 % teoretického výtěžku.

c) 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid

Suspenze 8,94 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu ve 200 ml vodného roztoku chloridu titanitého se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Reakční směs se potom ochladí a extrahuje octanem ethylnatým. Po odpaření organického rozpouštědla k suchu se ke zbytku přidá 200 ml vody a pH vzniklé suspenze se nastaví na hodnotu 2,5 N 6 N kyselinou chlorovodíkovou. Suspenze se odparví účinkem aktivního uhlí. Směs se míchá po dobu 30 minut a potom zfiltruje. Filtrát se nalije do 200 ml vody, obsahující 3 g hydroxidu sodného. Směs se zfiltruje, pevný podíl se promyje vodou a vysuší za vakua.

Získá se 5 g 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu.

Teplota tání tohoto produktu je 83 až 85 stupňů Celsia.

Výtěžek: 62,7 % teoretického výtěžku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu, vyznačený tím, že se na kyselinu 5-nitro-2-chlorbenzoovou působí propargylalkoholem v přítomnosti bazického kondenzačního činidla a takto získaná kyselina 5-nitro-2-propargyloxybenzoová převede na 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid působením n-butylaminu, načež se takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid podrobí účinku reduk-

čního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce propargylalkoholu s kyselinou 5-nitro-2-chlorbenzoovou provádí v přítomnosti přebytku propargylalkoholu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem použije práškového železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.